

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 10 月 9 日 (09.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/082333 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/454, 31/527, A61P 25/20, C07D 235/26, 235/28

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村 大和生命ビル Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03925

(22) 国際出願日: 2003 年 3 月 28 日 (28.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願2002-93398 2002 年 3 月 29 日 (29.03.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区平野町二丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 手島 浩慈 (TESHIMA, Koji) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 美濃口 正典 (MINOBUCHI, Masanori) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

Best Available Copy

(54) Title: REMEDY FOR SLEEP DISTURBANCE

(54) 発明の名称: 睡眠障害治療薬

(57) Abstract: It is found out that a compound serving as an agonist to ORL-1 receptor also serves as a non-photoc entrainment factor and advances the circadian rhythm phase. Thus, it is intended to provide a novel remedy for sleep disturbance such as circadian rhythm sleep disturbance, more specifically, a preventive and/or a remedy for sleep disturbance containing the ORL-1 receptor agonist, and a novel compound useful as the preventive and/or the remedy.

(57) 要約: 本発明は、ORL-1 受容体に対しアゴニストとして作用する化合物が非光同調因子として作用し、概日リズムの位相を前進させることを見出しなされたものであって、概日リズム睡眠障害等の睡眠障害に対する新規治療薬、詳細には ORL-1 受容体アゴニストを含有する睡眠障害の予防および/または治療薬、並びに当該予防および/または治療薬として有用な新規化合物を提供する。

WO 03/082333 A1

明細書

睡眠障害治療薬

技術分野

本発明は、睡眠障害の治療および／または予防に有用な医薬に関する。さらに
5 詳しくはORL-1受容体アゴニストを含有する睡眠障害、例えば時差帯域変化
症候群、交代勤務睡眠障害、または睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の
予防および／または治療に有用な医薬の発明に関するものである。

背景技術

ORL-1 (opioid receptor-like 1) 受容体 (FEBS Lett. 347, 284-288,
10 1994, FEBS Lett. 341, 33-38, 1994) は δ 、 κ 、 μ 受容体に次ぐ4番目のオ
ピオイド受容体として1994年に発見された受容体であり、他のオピオイド受
容体と約60%のアミノ酸配列の相同性を有しているが、非選択的オピオイド受
容体アンタゴニストであるナロキソンが結合しない (FEBS Lett. 341, 33-38,
15 1994) という点で、他のオピオイド受容体とは明らかに異なっている。ORL-
1受容体は腸、脾臓などの末梢臓器にも発現しているが、主に中枢神経系に広く
分布しており、特に大脳皮質、海馬、視床下部、扁桃体、脊髄に高密度に発現し
ている (Eur. J. Pharmacol. 340, 1-15, 1997, Pharmacol. Rev. 53, 381-
415, 2001)。

1995年にORL-1受容体に対する内因性リガンドがフランスおよびスイ
20 スの研究グループによって相次いで同定され、それぞれノシセプチン
(nociceptin) (Nature 377, 532-535, 1995) および orphanin FQ (Science
270, 792-794, 1995) と命名された。ノシセプチンは17個のアミノ酸から成
るペプチドで、学習・記憶あるいは不安やストレスといった中枢機能において
重要な役割を担っていることが報告されている (Br. J. Pharmacol. 129,
25 1261-1283, 2000)。

すなわち、ノシセプチンをラットの海馬に微量注入すると水迷路学習試験にお
いて学習障害が惹起されること (Eur. J. Neurosci. 9, 194-197, 1997) およ

びノシセプチン受容体ノックアウトマウスが正常マウス (wild-type) に比べて水迷路学習試験における学習獲得が早いこと、ノックアウトマウスでは海馬における長期増強 (long term potentiation ; LTP) が正常マウスに比べて亢進していること (Nature 394, 577-581, 1998) が報告されており、ノシセプチンは記憶・学習機能に対して抑制的に作用しているものと考えられている。また、
5 ノシセプチンをラット脳室内に投与することにより、コンフリクト試験、明暗箱試験、高架式十字迷路試験などの行動薬理試験において、ジアゼパムとほぼ同等の抗不安活性が認められることが報告されている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 14854-14858, 1997)。さらに、ノシセプチンのノックアウトマウス
10 では正常マウスに比べてストレスに対する感受性が亢進していること、およびストレスに対する適応能力が障害されることが報告されている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 10444-10449, 1999)。すなわち、ノシセプチンは不安やストレスに対して防御的に働く生理作用を有しているものと考えられ、ORL-1 受容体のアゴニストはベンゾジアゼピン系化合物と全く異なった作用機序で抗
15 不安作用を示す可能性が考えられる。

以上のことから、ORL-1 受容体アゴニストおよび／またはアンタゴニスト活性を有する化合物は、精神障害、神経障害および生理学的障害の治療、特に、不安およびストレス障害、抑鬱、外傷性障害、アルツハイマー病または他の痴呆症による記憶喪失、癲癇および痙攣の症候、急性および／または慢性疼痛症状、
20 薬物耽溺からの禁断症状、水分バランスの制御、 Na^+ 排泄、動脈血圧障害および肥満症や拒食症のような摂食障害の改善において有用であることが報告されている (特開 2000-26466 号、特開平 11-228575 号、特開平 10-212290 号、特開 2000-53686 号、WO00/14067、WO99/29696、EP1122257、特開 2001-39974 号、WO00/08013、WO99/36421、EP0997464、WO03/00677、WO98/54168、WO00/31061、特開 2001-58991 号、WO01/39767、WO01/39775、WO02/0852

91、WO02/085354、WO02/085355、WO02/085361、WO00/27815、WO00/06545、WO99/59997、WO99/48492、WO02/26714等の公報）。

5 ところで、概日リズム睡眠障害は、夜間に正常な睡眠が得られないことを本人の主訴または主症状とする疾患であり、睡眠障害のために通常 of 社会行動に支障をきたす場合もある。この疾患は、時差帯域変化症候群や交代勤務睡眠障害等のような外因性の急性症候群のほか、体内時計またはその同調機構の障害により引き起こされる睡眠相後退症候群等の内因性慢性症候群などの多様な病態を包含している。概日リズム睡眠障害に対して種々の薬物治療が試みられているが、ベン
10 ゾジアゼピン系を中心とする睡眠薬では十分な治療効果が得られないことが知られている（「概日リズム睡眠障害」の病態、治療法に関する総説、文献：尾崎茂、大川匡子共著「睡眠障害と生体リズム」、特集時間薬理学—新しい投薬の指針、Molecular Medicine, Vol. 34(3), pp. 355-365, 1997 など）。

15 概日リズムの同調因子は光（光同調）と光以外の因子（非光同調）の2つに大別される。非光同調を惹起する薬物として、これまでにセロトニン作動薬、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メラトニンなどが知られているが、ORL-1受容体アゴニストが非光同調を惹起するという報告はない。唯一、ORL-1受容体の内因性リガンドであるノシセプチンをハムスターの体内時計である視交叉上核に微量注入した論文があるが、この論文ではノシセプチンは光同調を抑制するが、ノ
20 シセプチンそのものは非光同調を起こさないと結論づけている（J. Neurosci., Vol. 19(6), pp. 2152-2160, 1999）。

 また、前記刊行物、特許公報には、ORL-1受容体アゴニストおよび／またはアンタゴニスト活性を有する化合物の概日リズム睡眠障害に対する治療の可能性についての記載はなく、また示唆もない。

25

発明の開示

 上記のように、ORL-1受容体と概日リズムの関係は全く解明されていなかったが、本発明者らは、意外にもORL-1受容体に親和性を有する化合物、特

にORL-1受容体に対しアゴニストとして作用する化合物が非光同調因子として作用し、概日リズムの位相を前進させることを見出した。すなわち、本発明者らは、概日リズム睡眠障害に対する新規治療薬を開発することを目的として鋭意研究を行った結果、ORL-1受容体アゴニストが概日リズム睡眠障害を含む睡眠障害に対する予防および／または治療薬となりうることを見出して、本発明を完成するに至った。

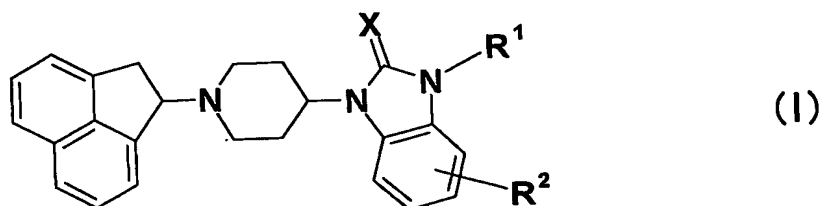
本発明は、睡眠障害の治療および／または予防に有用な医薬に関する。さらに詳しくはORL-1受容体アゴニストを含有する、睡眠障害、例えば時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、または睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の予防および／または治療に有用な医薬、およびORL-1受容体アゴニスト作用を有する新規化合物を提供するものである。

すなわち、本発明は以下の通りである。

1. ORL-1受容体アゴニストを含有する睡眠障害の予防および／または治療薬。
2. ORL-1受容体アゴニストの治療上の有効量と製薬上許容しうる添加剤からなる睡眠障害の予防および／または治療薬。
3. 睡眠障害が概日リズム睡眠障害である前記1または2に記載の予防および／または治療薬。
4. 概日リズム睡眠障害が時差帯域変化症候群である前記3に記載の予防および／または治療薬。
5. 概日リズム睡眠障害が交代勤務睡眠障害群である前記3に記載の予防および／または治療薬。
6. 概日リズム睡眠障害が睡眠相後退症候群である前記3に記載の予防および／または治療薬。
7. 老人性概日リズム睡眠障害に伴う症状の予防および／または治療に用いる前記1または2に記載の予防および／または治療薬。
8. 高照度光療法に用いる前記1または2に記載の予防および／または治療薬。

9. ORL-1 受容体アゴニストが、ORL-1 受容体に対して IC_{50} 値 1000 nmol/L 以下の親和性を有し、かつ 1000 nmol/L 以下の濃度で、cAMP 誘導剤による cAMP 上昇を 50% 以上抑制する化合物である前記 1 または 2 に記載の予防および/または治療薬。

5 10. 一般式 (I)



(式中、 R^1 は

- (1) 水素、
- (2) 低級アルキル、
- (3) 低級アルケニル、
- (4) $-C(O)-$ 低級アルキル、
- (5) $-C(O)O-$ 低級アルキル、
- (6) $-C(O)-$ フェニル (フェニル基は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)、
- (7) 低級アルキル-カルボキシル、
- (8) 低級アルキル- $C(O)-$ フェニル (フェニル基は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)、
- (9) 低級アルキル- $C(O)O-$ 低級アルキル、
- (10) 低級アルケニル- $C(O)O-$ 低級アルキル、
- (11) 低級アルキル- $O-$ 低級アルキル、
- (12) 低級アルキル- $C(O)NR^3R^4$ 、
- (13) $-S(O)_2-$ 低級アルキル、
- (14) $-S(O)_2-$ フェニル (フェニル基は低級アルキル、ハロゲン、低級アル

コキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)、

(15) 低級アルキル- S -低級アルキル、

(16) 低級アルキル- S (O)-低級アルキル、

(17) 低級アルキル- S (O)₂-低級アルキル、

5 (18) 低級アルキル- S (O)₂ NR^3R^4 、

(19) フェニル (フェニル基は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)、または

(20) ベンジル (フェニル基は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい) を示す。

10 R^2 は水素、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノまたはシアノを示す。

R^3 と R^4 は同一または異なって、水素、低級アルキルまたは低級アルケニルを示すか、または R^3 と R^4 は結合して隣接する窒素原子とともに飽和含窒素複素環 (該複素環は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたは

15 ベンジルオキシで置換されていてもよい) を形成してもよい。

X は O または S を示す。)

により表される化合物、そのラセミ混合物、またはそれらの対応するエナンチオマー或いはそれらの薬学的に許容しうる塩。

1 1. R^2 が水素であり、かつ X が O である前記 1 0 に記載の化合物。

20 1 2. R^1 が $-C(O)-$ 低級アルキル、低級アルキル- $C(O)NR^3R^4$ (R^3 または R^4 の一方が水素) または低級アルキル- $C(O)NR^3R^4$ (R^3 と R^4 は結合して隣接する窒素原子とともに飽和含窒素複素環 (該複素環は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい) を形成する) である前記 1 0 に記載の化合物。

25 1 3.

(RS)-1-[1-(アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、

(R) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1,
3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、

(S) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1,
3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、

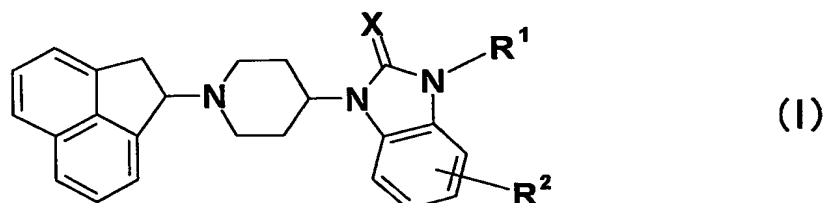
5 (R) - 3 - アセチル - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、

(R) - 2 - {3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル} - N - メチル
アセタミド、および

10 (R) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 3 -
(2 - オキソ - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H -
ベンゾイミダゾール - 2 - オン

から選択される前記 10 に記載の化合物。

14. ORL - 1 受容体アゴニストが、一般式 (I)



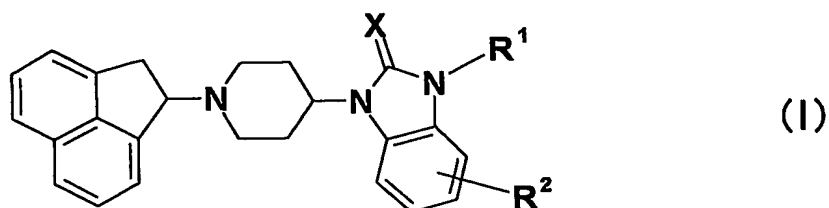
15

(式中、各記号は前記と同義である。) により表される化合物、そのラセミ混合物、またはそれらの対応するエナンチオマー或いはそれらの薬学的に許容しうる塩である前記 1 または 2 に記載の予防および/または治療薬。

15. 有効量の ORL - 1 受容体アゴニストを患者に投与することを含む睡眠障
20 害の予防および/または治療方法。

16. ORL - 1 受容体アゴニストが、ORL - 1 受容体に対して IC₅₀ 値 1000 nmol/L 以下の親和性を有し、かつ 1000 nmol/L 以下の濃度で、cAMP 誘導剤による cAMP 上昇を 50% 以上抑制する化合物である前記 15 に記載の予防および/または治療方法。

17. ORL-1 受容体アゴニストが、一般式 (I)



(式中、各記号は前記と同義である。) により表される化合物、そのラセミ混合物、またはそれらの対応するエナンチオマー或いはそれらの薬学的に許容しうる

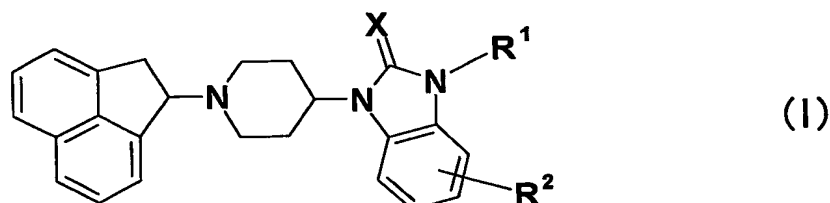
5 塩である前記 15 に記載の予防および/または治療方法。

18. 睡眠障害の予防および/または治療薬の製造の為の ORL-1 受容体アゴニストの使用。

19. ORL-1 受容体アゴニストが、ORL-1 受容体に対して IC_{50} 値 1000 nmol/L 以下の親和性を有し、かつ 1000 nmol/L 以下の濃度で、cAMP

10 誘導剤による cAMP 上昇を 50% 以上抑制する化合物である前記 18 に記載の使用。

20. ORL-1 受容体アゴニストが、一般式 (I)



(式中、各記号は前記と同義である。) により表される化合物、そのラセミ混合物、またはそれらの対応するエナンチオマー或いはそれらの薬学的に許容しうる

15 塩である前記 18 に記載の使用。

図面の簡単な説明

図 1 は、ORL-1 受容体結合試験の結果を示す図である。

図 2 は、cAMP アッセイの結果を示す図である。

20 図 3 は、ORL-1 受容体アゴニスト被験化合物 A、B、C によるラット概日リズム位相変化の代表例を示す図である。

図4は、ORL-1受容体アゴニスト被験化合物A、Bによるラット概日リズム位相前進に対するORL-1受容体アンタゴニスト被験化合物Dの作用を示す図である。

図5は、明暗サイクル6時間前進後の再同調に対するORL-1受容体アゴニスト被験化合物Cの作用を示す図である。A：明暗サイクルの変化と投与タイミング、B：体温リズム再同調の代表例、C：4例の結果のまとめ

発明の詳細な説明

本発明において「ORL-1受容体アゴニスト」とは、ORL-1受容体に対してアゴニスト活性を有する化合物をいう。好ましくはORL-1受容体に対してIC₅₀値1000nmol/L以下の親和性を有し、かつ1000nmol/L以下の濃度で、フォルスコリン (forskolin) やイソプロテレノール (isoproterenol) などのcAMP (cyclic adenosine monophosphate) 誘導剤によるcAMP上昇を50%以上抑制する化合物が挙げられる。本発明はORL-1受容体のフルアゴニストおよびパーシャルアゴニストの両者を包含する。

一般式(I)における各記号の定義は以下のとおりである。本明細書では、その用語が単独で現れるか組み合わせて現れるかに関係なく適用される。

「低級アルキル」とは、1～6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル等を意味する。好ましくは1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖アルキル基が挙げられる。

「低級アルケニル」とは、2～6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖アルケニル、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル等を意味する。好ましくは2～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖アルケニル基が挙げられる。

「ハロゲン」とは、塩素、ヨウ素、フッ素および臭素を意味する。好ましくはフッ素が挙げられる。

「低級アルコキシ」とは、1～6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖アルコ

キシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等を意味する。好ましくは1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖アルコキシ基が挙げられる。

「隣接する窒素原子と結合して形成される飽和含窒素複素環」とは、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個含んでもよい5 または6員環、例えばピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、メチルピペラジン等を意味する。好ましくは、ピペラジン、モルホリンが挙げられる。

「 $-C(O)-$ 」はカルボニル基を意味する。

10 「 $-S(O)-$ 」はスルフィニル基を意味する。

「 $-S(O)_2-$ 」はスルホニル基を意味する。

「薬学的に許容しうる塩」とは、塩酸、シュウ酸、フマル酸などのような、無機酸および有機酸との酸付加塩、並びに、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどの無機塩基との塩を包含する。

15 一般式(I)におけるフェニル基および隣接する窒素原子と結合して形成される飽和含窒素複素環が低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換される場合、その置換基の数は好ましくは1～3個である。

好適な化合物としては、 R^1 が水素、低級アルキル、 $-C(O)-$ 低級アルキル、低級アルキル-カルボキシル、低級アルキル- $C(O)O-$ 低級アルキルまたは低級アルキル- $C(O)NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2-$ 低級アルキルであり、 R^2 が水素またはハロゲンであり、

R^3 と R^4 が水素または低級アルキルであるか、或いは R^3 と R^4 が結合して隣接する窒素原子とともに形成する飽和含窒素複素環（該複素環は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）であり、

25 XがOまたはSである、例えば以下の化合物が挙げられる。

- [1] (RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、
- [2] (RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-5-フルオロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、
- 5 [3] (RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-6-フルオロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、
- [4] (RS) - 2 - {3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} 酢酸エチル、
- 10 [5] (RS) - 2 - {3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} 酢酸、
- [6] (RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 3 - (2-オキソ-2-ピペラジン-1-イルエチル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 2 塩酸塩、
- 15 [7] (RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 3 - [2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) - 2-オキソエチル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 2 塩酸塩、
- [8] (RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 3 - (2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩、
- 20 [9] (RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-チオン、
- [10] (RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-3-メチル-2H-ベンゾイミダゾール-2-チオン、
- 25 [11] (R) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、

[12] (S) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、

[13] (R) - 3 - アセチル - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、

5 [14] (R) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 3 - メタンスルホニル - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、

[15] (R) - 2 - {3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} 酢酸エチル、

10 [16] (R) - 2 - {3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} 酢酸、

[17] (R) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 3 - (2-オキソ-2-ピペラジン-1-イルエチル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 2塩酸塩、

[18] (R) - 2 - {3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} - N-メチルアセタミド、

20 [19] (R) - 2 - {3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} - N, N-ジメチルアセタミド、および

[20] (R) - 2 - {3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} アセタミド。

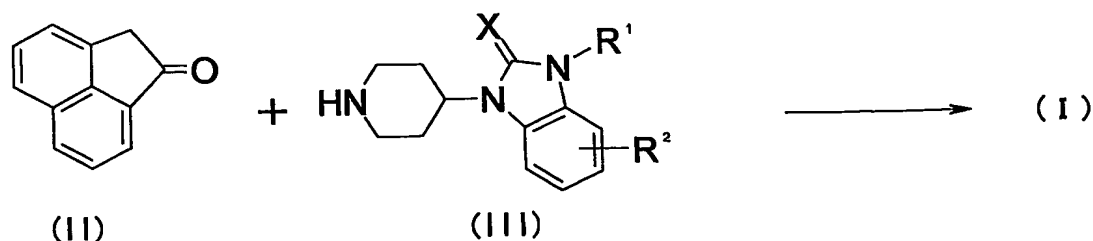
特に好適な化合物としては、 R^1 が水素、 $-C(O)-$ 低級アルキルまたは低級アルキル- $C(O)NR^3R^4$ (R^3 または R^4 の一方は水素) または低級アル

キル-C(O)NR³R⁴ (R³とR⁴は結合して隣接する窒素原子とともに飽和含窒素複素環 (該複素環は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい) を形成する) であり、R²が水素であり、XがOである、例えば以下の化合物が挙げられる。

- 5 (R S) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 ,
 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、
 (R) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 ,
 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、
 (S) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 ,
 10 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、
 (R) - 3 - アセチル - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 -
 イル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、
 (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] -
 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - N - メチル
 15 アセタミド、および
 (R) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 3 -
 (2 - オキソ - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H -
 ベンゾイミダゾール - 2 - オン。

一般式 (I) の化合物は、例えば、以下の方法により調製することができる。

20 方法 1



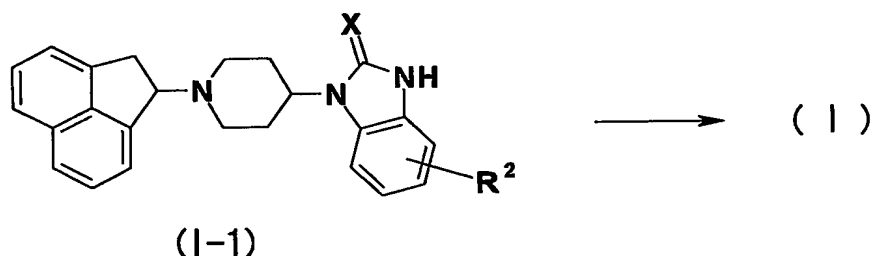
(式中、各記号は前記と同義である。)

式 (II) の化合物を一般式 (III) の化合物により還元的にアミノ化して一般式 (I) の化合物を得る。式 (II) の化合物および一般式 (III) の化合物は公

知化合物であり、式 (II) の化合物は J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1160, 1973 に記載される方法により製造することができ、一般式 (III) の化合物は J. Med. Chem., 2001, 44, 3378 に記載される方法により製造することができる。

- 一般式 (III) のようなアミンでの式 (II) のケト化合物の還元的アミノ化は、
 5 J. Org. Chem., 55, 2552-54, 1990 に記載されている。この方法による本反応は、テトラヒドロフラン (THF)、メタノール若しくはエタノールのような溶媒、または適切なアルコールと THF との混合物中で、Ti (IV) - イソプロポキシドおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下での、ケトンとアミンとの反応により行われる。反応温度は、約 $-78 \sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は数
 10 十分～2日間である。

方法 2

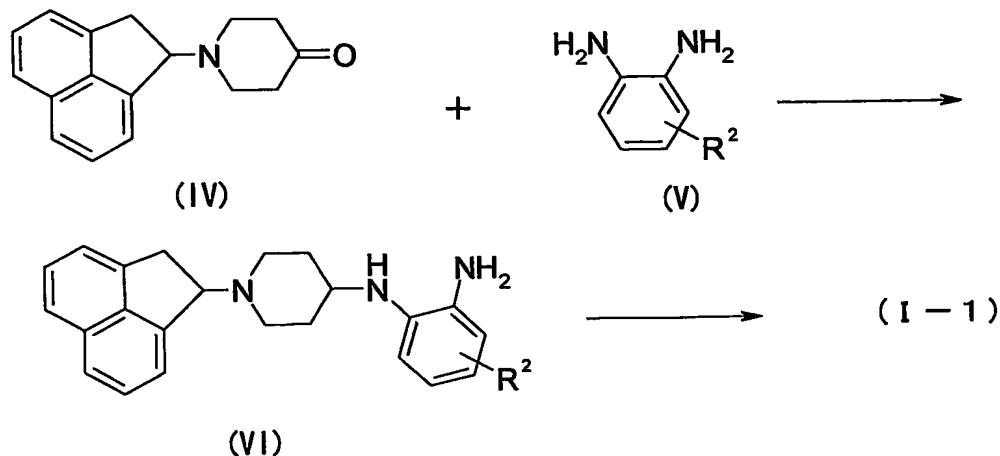


(式中、各記号は前記と同義である。)

- R^1 が水素である一般式 (I-1) の化合物を、アルキル化、アルケニル化、
 15 フェニル化、ベンジル化またはアシル化して一般式 (I) の化合物を製造する。

- R^1 が水素である式 (I-1) の化合物は、従来法、例えば、ヨウ化メチル、臭化アリル、臭化ベンジル、臭化エチル、塩化アセチル、プロモ酢酸エチルなど
 20 のような、対応するアルキル-ハロゲン化物、アルケニル-ハロゲン化物、ベンジル-ハロゲン化物またはアシル-ハロゲン化物の存在下で、アルキル化、アルケニル化、フェニル化、ベンジル化またはアシル化することができる。この反応は、水素化ナトリウムのような金属水素化物の存在下で、約 $-78 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度、数十分～2日間の反応時間で行われる。

方法 3



(式中、各記号は前記と同義である。)

式 (I V) の化合物を一般式 (V) で示されるフェニレンジアミンで処理して、一般式 (V I) の化合物とした後、環化して R^1 が水素である一般式 (I-1)

5 の化合物を得る。

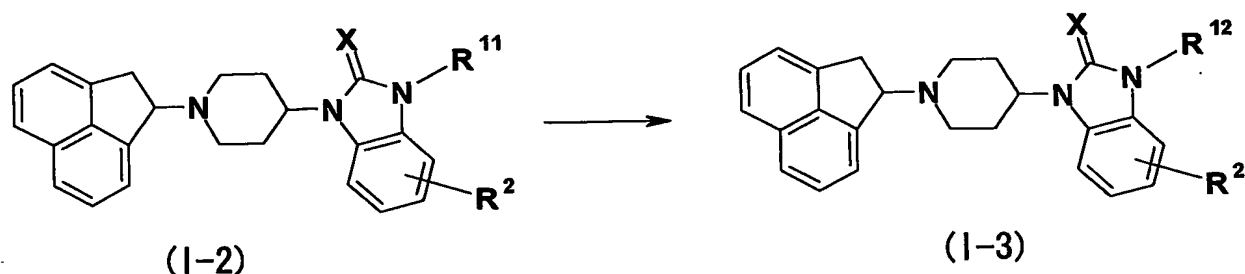
式 (V) のフェニレンジアミンでの式 (I V) のケト化合物の還元的アミノ化は、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタン、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル等、またはこれらの

10 混合溶媒中で、水素化金属錯体 (例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム等) 存在下で行われる。反応温度は、約 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ であり、反応時間は数十分～2日間である。また、一般式 (V) のフェニレンジアミンおよび式 (I V) のケト化合物は公知化合物であり、例えば、
15 一般式 (V) のフェニレンジアミンは J. Org. Chem., 2001, 66, 919 または Org. Synth., 1943, 501 に記載される方法により、式 (I V) のケト化合物は Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9, 2343 に記載される方法により製造することができる。

本反応で製造される一般式 (V I) の化合物は、公知の方法 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1996, 6, 1641、Chem. Pharm. Bull., 1989,
20

37, 962、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9, 1537 等を参照) によりカルボニル化或いはチオカルボニル化して一般式 (I-1) の化合物とすることができる。

方法 4



(式中、 R^{11} は低級アルキル-カルボキシルを示し、 R^{12} は低級アルキル-C(O)NR³R⁴を示す。R³、R⁴およびXは前記と同義である。)

一般式 (I-2) で表されるカルボン酸化合物またはそれらの反応性誘導体とアミンとを反応させて一般式 (I-3) の化合物を得る。カルボン酸化合物の反応性誘導体とは、酸塩化物のような酸ハライド、酸無水物、クロロギ酸エチルなどから形成される混合酸無水物、メチルエステル、エチルエステルなどのエステル、WSC・HCl (water soluble carbodiimide 塩酸) やDCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド) などのカルボジイミドから生成される反応性誘導体が挙げられる。反応は、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタン、トルエン等の有機溶媒中で行われる。反応温度は、約-78~100℃であり、反応時間は数十分~2日間である。さらに、必要に応じてピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が脱酸剤として用いられる。

上記のようにして合成される一般式 (I) の化合物がラセミ体で得られるとき、ラセミ混合物をそのエナンチオマー成分に変換することによって光学的に純粋な化合物を製造することができる。

また、一般式 (I) の化合物のエナンチオマーは、光学活性な原料を使用する

ことにより製造することもできる。

必要であれば、得られた一般式 (I) の化合物を薬学的に許容しうる塩に変換する。塩の形成は、それ自体既知であり、かつよく知られている方法で、室温で行われる。無機酸との塩だけでなく、有機酸との塩も考慮され、さらにカルボキシル基を有する化合物の場合には無機塩基との塩も考慮される。塩酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩などの酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などは、このような塩の例である。

本発明の睡眠障害の予防および／または治療薬の有効成分である ORL-1 受容体アゴニストとしては、ORL-1 受容体にアゴニスト活性を有する限りいかなるものでもよいが、好ましくは ORL-1 受容体に対して IC_{50} 値 1000 nmol/L 以下の親和性を有し、かつ 1000 nmol/L 以下の濃度で、cAMP 誘導剤による cAMP 上昇を 50% 以上抑制する化合物が挙げられる。cAMP 誘導剤としてはフォルスコリンやイソプロテレノールなどが挙げられる。

ORL-1 受容体にアゴニスト活性を有する化合物としては、好ましくは上記一般式 (I) の化合物が挙げられるが、この他にも、特開 2000-26466 号、特開平 11-228575 号、特開平 10-212290 号、特開 2000-53686 号、WO00/14067、WO99/29696、EP1122257、特開 2001-39974 号、WO00/08013、WO99/36421、EP0997464、WO98/54168、WO00/31061、特開 2001-58991 号、WO01/39767、WO01/39775、WO02/085291、WO02/085354、WO02/085355、WO02/085361、WO00/27815、WO00/06545、WO99/59997、WO99/48492、WO02/26714、WO03/000677 号等の公報に開示されているピペリジン化合物やアミド化合物のうち、ORL-1 受容体に対してアゴニスト活性を示す化合物が挙げられる。本発明における「ORL-1 受容体アゴニスト」には、これら公報に記載の ORL-1 受容体アゴニスト化合物も包含される。

このうち、特に化学構造上の制限はないが、具体例としては、

(R S) - 8 - (アセナフテン-1-イル) - 1-フェニル-1, 3, 8-トリ
アザスピロ [4. 5] デカン-4-オン、

8 - (デカヒドロ-ナフタレン-2-イル) - 3-メチル-1-フェニル-1,

5 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン、

(1 S, 3 a S) - 8 - (2, 3, 3 a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-フ
ェナレン-1-イル) - 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5]

デカン-4-オン、および

1 - (1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジニル) - 2 - (4-メチルピペ

10 ラジニル) - 1H-ベンゾイミダゾールなどが挙げられる。

本発明の効果は、後述の薬理試験の項で詳細に説明するが、本発明者らは、ま
ず種々の化学構造を有する化合物についてORL-1受容体アゴニストおよび/
またはアンタゴニスト活性の有無を調べ、次いで、ORL-1受容体アゴニスト
またはアンタゴニスト活性を有する化合物をラットに投与したところ、ORL-

15 1受容体アゴニスト活性を有する化合物が位相前進作用を示すことを見出した。

本発明は、ORL-1受容体アゴニストが化学構造とは関係なく位相前進作用
を示すことを見出したところに特徴があるもので、その作用の強弱は本発明の有
用性に影響を与えるものではない。

本発明の予防および/または治療薬が対象とする睡眠障害としては、例えば、
20 時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、または睡眠相後退症候群等の概日リズ
ム睡眠障害が挙げられる。該概日リズム睡眠障害には老人に特有なもの（老人性
概日リズム睡眠障害）も包含される。

また、本発明の予防および/または治療薬は、高照度光療法に好適に使用する
ことができる。

25 本発明においてORL-1受容体アゴニスト活性を有する化合物（ORL-1
受容体アゴニスト）は、経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型
としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、軟膏および坐剤等が挙げ

られる。これらは上記ORL-1受容体アゴニストと種々の製薬上許容しうる添加剤（賦形剤、増量剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、皮膜剤、基剤、溶媒など）を組み合わせて汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて用いて調製することができる。軟膏であれば、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される基剤を用いて調製することができる。

これらの製剤における有効成分であるORL-1受容体アゴニストの量は製剤の0.1～100重量%であり、適当には1～50重量%である。また、投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば通常1日当り0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgを1回または数回に分けて投与することができる。

また、本発明は、上述したORL-1受容体アゴニストを含有する予防および／または治療薬、および当該予防および／または治療薬を睡眠障害の予防および／または治療に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージを提供する。

以下に、実施例、製剤例および薬理試験の結果を示すが、これらは本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

実施例 1

(RS)-1-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

(1) 1-ナフチル酢酸100g (530mmol) をジクロロメタン (15ml) に溶解した。氷冷下、塩化チオニル158g (1.32mol) を加え、1時間加

熱還流した。溶媒を留去し、得られた残渣に1,2-ジクロロエタン (500 ml) を加え溶解した。氷冷下、塩化アルミニウム150 g (1.12 mol) を加えて、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。アセナフテン-1-オン80 gを黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 3.79(s, 2H), 7.43(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.57(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.68(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.79(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.93(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 8.06(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 169

- 10 (2) アセナフテン-1-オン1.68 g (10 mmol) をテトラヒドロフラン (THF、15 ml) に溶解した。4-(2-ケト-1-ベンゾイミダゾリニル) ピペリジン2.17 g (10 mmol) およびオルトチタン酸テトライソプロピル3.4 g (12 mmol) を加えて、混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣にTHF/エタノール (1:2) 混合溶媒 (15 ml) を加え溶解した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.1 mmol) をこの溶液に加えて、混合物を室温で1日間攪拌した。水を加えて、沈殿物をセライト濾過により除去してエタノールで洗浄した。濾液をクロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し表
- 15 題化合物0.68 gを黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.74-1.82(m, 2H), 2.36-2.60(m, 4H), 2.81(m, 1H), 3.01(m, 1H), 3.42(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.36(m, 1H), 4.98(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.01(m, 3H), 7.28-7.31(m, 2H), 7.43-7.53(m, 3H), 7.60-7.62(m, 1H), 7.69(m, 1H), 9.77(brs, 1H)

25 FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 370

実施例2

(RS)-1-[1-(アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル]-1,

3-ジヒドロ-5-フルオロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

4- (5-フルオロ-2-ケト-1-ベンゾイミダゾリニル) ピペリジンを用い、実施例1に準じて表題化合物を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.72-1.85 (m, 2H), 2.38-2.56 (m, 4H),
 5 2.86 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.42 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.30-4.36 (m, 1H),
 4.98 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=13.2, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H),
 7.46-7.53 (m, 3H), 7.60 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.69 (m, 1H),
 9.66 (brs, 1H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 388

10 実施例3

(RS)-1-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-6-フルオロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

4- (6-フルオロ-2-ケト-1-ベンゾイミダゾリニル) ピペリジンを用い、実施例1に準じて表題化合物を淡黄色結晶として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.72-1.86 (m, 2H), 2.36-2.54 (m, 4H),
 2.88 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.42 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.32-4.38 (m, 1H),
 4.96 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=13.2, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H),
 7.46-7.53 (m, 3H), 7.60 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.69 (m, 1H),
 9.78 (brs, 1H)

20 FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 388

実施例4

(RS)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル}酢酸エチル

25 (RS)-1-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 1.5 g (4 mmol)
 をジメチルホルムアミド (DMF、15 ml) に溶解した。水素化ナトリウム
 (200 mg、60%) を加え、懸濁液を 50°C で 30 分間攪拌した。室温に冷

却した後、プロモ酢酸エチル (0.75 g、4.5 mmol) を加えて、1 時間攪拌を続けた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた

5 製し表題化合物 1.6 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.25 (t, $J=7.1$, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.42–2.58 (m, 4H), 2.78 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 4.22 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.45–7.55 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.71 (m, 1H)

10 FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 456

実施例 5

(RS)–2–{3–[1–(アセナフテン–1–イル) ピペリジン–4–イル]–2, 3–ジヒドロ–2–オキソ–ベンゾイミダゾール–1–イル}酢酸

(RS)–2–{3–[1–(アセナフテン–1–イル) ピペリジン–4–イル]–2, 3–ジヒドロ–2–オキソ–ベンゾイミダゾール–1–イル}酢酸エチル 1.6 g をエタノール (10 ml) に溶解し、2 N–水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1 N–塩酸を加えて中和した後クロロホルムで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄

20 して表題化合物 1.3 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 1.72–1.83 (m, 2H), 2.63–3.12 (m, 5H), 3.30 (m, 1H), 3.50–3.70 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.36 (m, 1H), 7.02–7.13 (m, 2H), 7.14 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.52–7.65 (m, 3H), 7.72 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.31 (m, 1H), 11.55 (brs, 1H)

25 FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 428

実施例 6

(RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 3 - (2-オキソ-2-ピペラジン-1-イルエチル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 2 塩酸塩

(1) (RS) - 2 - {3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} 酢酸 0.85 g (2 mmol) を DMF (10 ml) に溶解した。Boc-ピペラジン (第3級ブトキシカルボニルピペラジン) 0.37 g (2 mmol)、WSC・HCl (water soluble carbodiimide 塩酸) 0.46 g (2.4 mmol)、HOBt (ヒドロシキベンゾトリアゾール) 0.37 g (2.4 mmol) およびトリエチルアミン 0.53 ml (3.8 mmol) を加えて、混合物を室温で10時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し黄色固体 0.8 g を得た。

(2) 上記の黄色固体 0.8 g を 4 N-塩酸/ジオキサン (10 ml) に溶解し、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣にイソプロピルエーテルを加えた。得られた結晶を濾過して表題化合物 0.5 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1.76-1.88(m, 2H), 3.11-3.82(m, 15H), 3.96(m, 1H), 4.71(m, 1H), 4.83(s, 2H), 5.63(m, 1H), 7.02-7.12(m, 3H), 7.46(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.58(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.67(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.84(m, 2H), 7.92(m, 1H), 8.25(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 9.42(brs, 2H), 12.20(brs, 1H)

FAB-MS ($M+H$) $^+$: 496

実施例 7

(RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 3 - [2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) - 2-オキソエチル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 2 塩酸塩

(RS) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3 - ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル } 酢酸 0.85 g (2 mmol) を DMF (10 ml) に溶解した。1-メチルピペラジン 0.2 g (2 mmol)、WSC・HCl 0.46 g (2.4 mmol)、HOBt 0.37 g (2.4 mmol) およびトリエチルアミン 0.53 ml (3.8 mmol) を加えて、混合物を室温で8時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製した後、塩酸/エタノールを加え、表題化合物 0.73 g を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1.76-1.89 (m, 2H), 2.77-3.74 (m, 16H), 3.96 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.76 (d, $J=17.3\text{Hz}$, 1H), 4.92 (d, $J=17.3\text{Hz}$, 1H), 5.63 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 3H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.91-7.94 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 11.32 (brs, 1H), 12.23 (brs, 1H)

FAB-MS ($M+H$) $^+$: 510

実施例 8

(RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 3 - (2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン塩酸塩

モルホリンを用い、実施例 7 に準じて表題化合物を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1.78-1.89 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.31-3.76 (m, 12H), 3.95 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 5.63 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.66-7.78 (m, 3H), 7.92-7.94 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 11.85 (brs, 1H)

FAB-MS ($M+H$) $^+$: 497

実施例 9

(RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 1 ,
3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-チオン

(1) アセナフテン-1-オン 34 g (200 mmol) をメタノール (300 ml) に溶解した。氷冷下にて、水素化ホウ素ナトリウム 8 g (200 mmol) を
5 この溶液に加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。1-アセナフテノール 33 g を黄色結晶として得た。

(2) トルエン (300 ml) 中の 1-アセナフテノール 33 g (190 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド 63 g (230 mmol) の冷却 (0℃) した
10 溶液に、DBU (ジアザビスクロウンデセン) 35 g (230 mmol) を加えて、室温で6時間攪拌をした。反応液を水に注ぎ、トルエンで抽出し、合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。粗生成物を THF / 水 (10 : 1) 混合溶媒 (330 ml) に溶解して、トリフェニルホスフィン 53 g を加えて、6時間加熱還流した。室温に冷却後、溶媒を留去して、残渣に 1 N
15 -塩酸 (200 ml) を加え、酢酸エチルで不要物を抽出除去した。水相を炭酸カリウムでアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。アセナフテン-1-イル-アミン 20 g を赤色の油状物として得た。

(3) アセナフテン-1-イル-アミン 20 g (118 mmol) をエタノール
20 (200 ml) に溶解した。水 (100 ml) に溶解した炭酸カリウム 1.7 g (12 mmol) およびヨウ化 1-エチル-1-メチル-4-オキソピペリジニウム 38 g を加えて、1時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、1- (アセナフテン-1-イル) -ピペリジン-4-オン 23 g
25 を黄色結晶として得た。

(4) THF (100 ml) 中の 1- (アセナフテン-1-イル) -ピペリジン

ー 4 - オン 12 g (48 mmol) および 1, 2 - フェニレンジアミン 10.8 g
 (100 mmol) の冷却 (0℃) した溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナト
 リウム 34 g、酢酸 12 ml を加えて、室温で 17 時間攪拌をした。反応液を水
 に注ぎ、炭酸カリウムを加えて中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽
 5 和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、N-
 [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル]-ベンゼン-1, 2-
 ジアミン 8.5 g を黄色結晶として得た。

(5) N-[1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル]-ベンゼ
 10 ン-1, 2-ジアミン 1 g (3 mmol) を THF (30 ml) 溶解し、トリエチル
 アミン 1.4 ml (10 mmol) と 1, 1' - チオカルボニルジイミダゾール 0.
 63 g (3.5 mmol) を加えて、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液を水
 に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗
 浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム
 15 クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 1.1
 7 g を灰白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 1.85(m, 2H), 2.42-2.55(m, 3H), 2.63(m,
 1H), 2.82(m, 1H), 3.04(m, 1H), 3.44(d, J=5.6Hz, 2H), 4.98(t, J=5.6Hz,
 1H), 5.19(m, 1H), 7.15-7.24(m, 3H), 7.29(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.50-
 20 7.63(m, 4H), 7.68(m, 1H), 9.62(brs, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 386

実施例 10

(RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-3-メチル-2H-ベンゾイミダゾール-2-チオン

25 (RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル]-
 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-チオン 1 g (2.6
 mmol) を DMF (15 ml) に溶解した。水素化ナトリウム (120 mg、6

0%)を加え、懸濁液を50℃で30分間攪拌した。室温に冷却した後、ヨウ化メチル0.4g(2.8mmol)を加えて、1時間攪拌を続けた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、表題化合物1.05gを淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.83(m, 2H), 2.38(m, 1H), 2.51-2.64(m, 3H), 2.78(s, 3H), 2.83(m, 1H), 3.05(m, 1H), 3.45(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.15(m, 1H), 5.01(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.21(m, 2H), 7.31(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.54-7.73(m, 6H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 400

実施例 11

(R)-1-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

(1) (R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン50ml(1molトルエン溶液)の冷却(-30℃)した溶液に、ボラン・THF錯体250ml(1mol THF溶液)を加え、45分間攪拌した。アセナフテン-1-オン40g(240mmol)をジクロロメタン(500ml)に溶解した溶液を滴下し、冷却(-30℃)したまま2時間攪拌した。その後、氷冷下にメタノール(80ml)と1N-塩酸(100ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。

(S)-1-アセナフテノール35gを淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.96(brs, 1H), 3.24(d, $J=17.5\text{Hz}$, 1H), 3.80(dd, $J=17.5$, 7.5Hz , 1H), 5.73(m, 1H), 7.30(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.48(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.56(m, 2H), 7.64(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.75(m, 1H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 171

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 1.93$$

(2) トルエン (300 ml) 中の (S) -1-アセナフテノール 35 g (20 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド 66 g (240 mmol) の冷却 (0℃) した溶液に、DBU 36 g (240 mmol) を加えて、室温で6時間攪拌をした。反応液を水に注ぎ、トルエンで抽出し、合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。粗生成物をTHF/水 (10:1) 混合溶媒 (220 ml) に溶解して、トリフェニルホスフィン 40 g を加えて、6時間加熱還流した。室温に冷却後、溶媒を留去して、残渣に1N-塩酸 (200 ml) を加え、酢酸エチルで不要物を抽出除去した。水相を炭酸カリウムでアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた赤色油状物に塩酸/エタノールを加え、(R) -アセナフテン-1-イル-アミン・塩酸塩 25 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 3.32(d, $J=17.3\text{Hz}$, 1H), 3.82(dd, $J=17.3$, 8.1Hz, 1H), 5.20(m, 1H), 7.40(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.48(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.62(m, 2H), 7.73(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.85(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.9(brs, 3H)

FAB-MS ($M+H$) $^+$: 170

(3) (R) -アセナフテン-1-イル-アミン・塩酸塩 25 g を水 (200 ml) に溶解し、炭酸カリウムでアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた (R) -アセナフテン-1-イル-アミン 21 g (124 mmol) をエタノール (200 ml) に溶解した。水 (100 ml) に溶解した炭酸カリウム 2.5 g (18 mmol) およびヨウ化1-エチル-1-メチル-4-オキシピペリジニウム 40 g を加えて、2時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタ

ノール)で精製し、(R)-1-(アセナフテン-1-イル)-ピペリジン-4-
 -オン 22 g を赤黄色の油状物として得た。

(4) THF (100 ml) 中の (R)-1-(アセナフテン-1-イル)-ピ
 ペリジン-4-オン 12.6 g (50 mmol) および 1,2-フェニレンジアミン
 5 10.8 g (100 mmol) の冷却 (0℃) した溶液に、トリアセトキシ水素化
 ホウ素ナトリウム 30 g、酢酸 12 ml を加えて、室温で 24 時間撹拌をした。
 反応液を水に注ぎ、炭酸カリウムを加えて中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出
 液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残
 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製
 10 し、(R)-N-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-
 ベンゼン-1,2-ジアミン 9 g を黄色結晶として得た。

(5) (R)-N-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]
 -ベンゼン-1,2-ジアミン 9 g (26 mmol) を THF (100 ml) 溶解し、
 カルボニルジイミダゾール 5 g (30 mmol) を加えて、混合物を室温で 2 時間
 15 撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和塩化ア
 ンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残
 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製
 し、表題化合物 8.8 g を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.74-1.82 (m, 2H), 2.36-2.60 (m, 4H),
 20 2.81 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.42 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.36 (m, 1H),
 4.98 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 3H),
 7.60-7.62 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 9.56 (brs, 1H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 370

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 52.5^\circ$

25 実施例 12

(S)-1-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1,
3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

(S) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン (1 mol トルエン溶液) を用い、実施例 11 に準じて表題化合物を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.74-1.82(m, 2H), 2.36-2.60(m, 4H), 2.81(m, 1H), 3.01(m, 1H), 3.42(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.36(m, 1H), 4.98(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.01(m, 3H), 7.28-7.31(m, 2H), 7.43-7.53(m, 3H), 7.60-7.62(m, 1H), 7.69(m, 1H), 9.67(brs, 1H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) : 370

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.6^\circ$

実施例 13

10 (R) - 3 - アセチル - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン

(R) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン 6.2 g (16.8 mmol) を DMF (60 ml) に溶解した。水素化ナトリウム (0.9 g、60%) を加え、懸濁液を 50°C で 30 分間攪拌した。室温に冷却した後、塩化アセチル 1.5 g (19 mmol) を加えて、3 時間攪拌を続けた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 6.3 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.68-1.81(m, 2H), 2.40-2.56(m, 4H), 2.74(s, 3H), 2.78(m, 1H), 3.02(m, 1H), 3.42(m, 2H), 4.30(m, 1H), 4.98(m, 1H), 7.11-7.31(m, 4H), 7.45-7.71(m, 5H), 8.24(m, 1H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) : 412

25 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 40.1^\circ$

実施例 14

(R) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 3 -

メタンスルホニル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

塩化メタンスルホニルを用い、実施例 13 に準じて表題化合物を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.71-1.85(m, 2H), 2.40-2.58(m, 4H),
 2.85(s, 3H), 2.75(m, 1H), 3.02(m, 1H), 3.45(m, 2H), 4.28(m, 1H),
 5.01(m, 1H), 7.1-7.31(m, 4H), 7.46-7.68(m, 5H), 8.28(m, 1H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 448

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 43.8^\circ$

実施例 15

10 (R)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-
2, 3-ジヒドロ-2-オキソベンゾイミダゾール-1-イル}酢酸エチル

(R)-1-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1,
 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 2.3 g (6 mmol) を D
 MF (20 ml) に溶解した。水素化ナトリウム (300 mg, 60%) を加え、
 15 懸濁液を 50°C で 30 分間撹拌した。室温に冷却した後、プロモ酢酸エチル (1.
 17 g, 7 mmol) を加えて、2 時間撹拌を続けた。反応液を水に注ぎ、酢酸エ
 チルで抽出した。抽出液は水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグ
 ネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 20 ィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 2.6 g を淡黄色結晶
 として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.26(t, $J=7.1$, 3H), 1.82(m, 2H), 2.40-
 2.56(m, 4H), 2.78(m, 1H), 3.01(m, 1H), 3.44(m, 2H), 4.21(q, $J=7.1\text{Hz}$,
 2H), 4.35(m, 1H), 4.61(s, 2H), 4.99(m, 1H), 6.87(m, 1H), 7.07(m, 2H),
 7.31(m, 2H), 7.45-7.55(m, 3H), 7.63(m, 1H), 7.71(m, 1H)

25 FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 456

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 40.2^\circ$

実施例 16

(R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル } 酢酸

(R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル } 酢酸エチル
 2. 6 g (5.8 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、2 N-水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1 N-塩酸を加えて中和した後、クロロホルムで抽出した。抽出液は水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄して表題化合物 2. 4 g を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 1.71-1.83 (m, 2H), 2.63-3.10 (m, 5H), 3.30 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.36 (m, 1H), 7.02-7.13 (m, 2H), 7.14 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.52-7.65 (m, 3H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.31 (m, 1H), 12.08 (brs, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 428

[α]_D²⁰ = 42.5°

実施例 17

(R) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 3 - (2-オキソ-2-ピペラジン-1-イルエチル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 2 塩酸塩

(1) (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル } 酢酸
 1. 28 g (3 mmol) を DMF (15 ml) に溶解した。Boc-ピペラジン 0.56 g (3 mmol)、WSC·HCl 0.7 g (3.6 mmol)、HOBt 0.55 g (2.4 mmol) およびトリエチルアミン 0.8 ml (5.7 mmol) を加えて、混合物を室温で10時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾

乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製し、黄色固体 1.2 g を得た。

(2) 上記化合物を 4 N-塩酸／ジオキサン（10 ml）に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣にイソプロピルエーテルを加えた。得られた結晶を濾過して表題化合物 0.8 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1.76-1.88(m, 2H), 3.11-3.82(m, 15H), 3.96(m, 1H), 4.71(m, 1H), 4.83(s, 2H), 5.63(m, 1H), 7.02-7.12(m, 3H), 7.46(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.58(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.67(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.84(m, 2H), 7.92(m, 1H), 8.25(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 9.58(brs, 2H), 12.28(brs, 1H)

FAB-MS ($M+H$) $^+$: 496

$[\alpha]_D^{20} = 48.5^\circ$

実施例 18

(R)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾイミダゾール-1-イル}-N-メチルアセタミド

(R)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾイミダゾール-1-イル}酢酸 1 g

(2.3 mmol) を DMF (10 ml) に溶解した。メチルアミン塩酸塩 0.17

g (2.5 mmol)、WSC \cdot HCl 0.53 g (2.7 mmol)、HOBt 0.

43 g (2.8 mmol) およびトリエチルアミン 0.7 ml (5 mmol) を加えて、

混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液は水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム

／メタノール）で精製し、表題化合物 0.7 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1.59-1.70(m, 2H), 2.28-2.49(m, 4H), 2.58(s, 3H), 2.95(m, 1H), 3.35-3.43(m, 3H), 4.16(m, 1H), 4.40(s,

2H), 4.96(m, 1H), 7.02(m, 3H), 7.28-7.33(m, 1H), 7.45-7.57(m, 3H),
7.65(d, J=8.3Hz, 1H), 7.72(d, J=7.8Hz, 1H), 8.08(m, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 441

$[\alpha]_D^{20} = 43.2^\circ$

5 実施例 19

(R)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-
2,3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル}-N,N-ジ
メチルアセタミド

ジメチルアミン塩酸塩を用い、実施例 18 に準じて表題化合物を淡黄色結晶と

10 して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 1.84(m, 2H), 2.40-2.55(m, 4H),
2.78(m, 1H), 2.96(s, 3H), 3.01(m, 1H), 3.12(s, 3H), 3.45(m, 2H),
4.35(m, 1H), 4.66(s, 2H), 5.00(m, 1H), 6.99-7.07(m, 3H), 7.30(m, 2H),
7.45-7.70(m, 5H)

15 FAB-MS (M+H)⁺: 455

$[\alpha]_D^{20} = 39.7^\circ$

実施例 20

(R)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-
2,3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル}アセタミド

20 (R)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]
-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル}酢酸 400
mg (0.9 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解した。氷冷下、塩化チ
オニル 0.2 ml (2.7 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、
得られた残渣に氷冷下にて、アンモニア水 5 ml を加え、さらに氷冷下攪拌した。
25 析出した結晶を濾過し、表題化合物 0.22 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ_{TMS} : 1.62-1.70(m, 2H), 2.31-2.51(m,
4H), 2.61(m, 1H), 2.97(m, 1H), 3.38(m, 2H), 4.18(m, 1H), 4.39(s, 2H),

4.97 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 3H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.45-7.73 (m, 6H)

FAB-MS (M+H)⁺: 427

$[\alpha]_D^{20} = 45^\circ$

製剤処方例 1 : 錠剤

5	本発明化合物	10.0 mg
	乳糖	50.0 mg
	トウモロコシデンプン	20.0 mg
	結晶セルロース	29.7 mg
	ポリビニルピロリドン K30	5.0 mg
10	タルク	5.0 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.3 mg
		120.0 mg

15 本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドン K30 糊液を用いて練合し、20 メッシュの篩を通して造粒した。50℃で2時間乾燥した後、24 メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、直径 7 mm の杵を用いて、1 錠 120 mg の錠剤を製した。

製剤処方例 2 : カプセル剤

	本発明化合物	10.0 mg
20	乳糖	70.0 mg
	トウモロコシデンプン	35.0 mg
	ポリビニルピロリドン K30	2.0 mg
	タルク	2.7 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.3 mg
25		120.0 mg

本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドン K30 糊液を用いて練合し、20 メッシュの篩を通して造

粒した。50℃で2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、硬カプセル（4号）に充填し、120mgのカプセル剤を製した。

以下の試験結果は、ORL-1受容体アゴニストが、睡眠障害、例えば時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、または睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の予防および／または治療に有用であることを示している。

以下、本発明の医薬の薬理作用を実験例により説明する。

被験化合物として下記4種の化合物を用いた。

化合物A：(RS)-8-(アセナフテン-1-イル)-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9, 2343 記載の方法により、合成した。)

化合物B：(R)-1-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例11の化合物)

化合物C：(R)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル}-N-メチルアセタミド (実施例18の化合物)

化合物D：N-(4-アミノ-2-メチルキノリン-6-イル)-2-(4-エチルフェノキシメチル)ベンズアミド塩酸塩 (JTC-801, J. Med. Chem. 2000, 43, 4667 記載の方法により、合成した。)

実験例1：ORL-1受容体結合試験

(実験方法および測定)

ラット大脳皮質より調製した受容体標品を用いて、 $[^3\text{H}]$ -ノシセプチンの結合試験を行った。すなわち、ポリプロピレンチューブに各濃度の被験物質溶液50μL、受容体標品液900μL、標識リガンド $[^3\text{H}]$ -ノシセプチン50μLを順次加えて、25℃で20分間反応させた。反応液をガラスフィルターWhatman GF/Bを用いて、セルハーベスターで吸引濾過した。フィルターを氷冷

した 50 mmol/L Tris/塩酸緩衝液で 3 回洗浄した後、測定バイアルに入れ、液体シンチレーションカクテル ACS-II (Amersham 社) 2 mL を加え、放射線量を液体シンチレーションカウンター (LSC-5100、Aloka 社) で測定した。非特異的結合量を求めるためには非標識リガンド被験化合物 A を用いた。結合阻害率 (%) および阻害定数 (K_i 値) は以下の計算式に従って算出した。

$$\text{結合阻害率 (\%)} = \{1 - (B - N) / (T - N)\} \times 100$$

N : 非特異的結合量、T : 総結合量、B : 被験物質存在下での結合量

10

$$\text{阻害定数 (} K_i \text{ 値)} = IC_{50} / (1 + L / K_d)$$

IC_{50} : 50 % 阻害濃度、L : 標識リガンド濃度、 K_d : 標識リガンドの解離定数

(結果および考察)

15 図 1 に示すように、被験化合物 A、B、C、D は濃度依存的に [3H] - ノシセプチンの結合を阻害し、その IC_{50} 値はそれぞれ 84.2、72.8、4.4、500 nmol/L であった。また、 K_i 値はそれぞれ、10.0、8.4、0.51、60.6 nmol/L であった。

20 以上の結果より、被験化合物 A、B、C、D はいずれも ORL-1 受容体に親和性を有することが明らかになった。

実験例 2 : アゴニスト作用

(実験方法および測定)

25 ヒト ORL-1 受容体を強制発現させた HEK 293 細胞を用いて、フォルスコリン刺激による cAMP 上昇に対する抑制作用を指標に ORL-1 受容体アゴニスト活性を測定した。すなわち、コラーゲンコートした 96 穴のマイクロプレートを用いて一晩インキュベートしたヒト ORL-1 受容体発現細胞の培養液を捨て、クレブスーリングル (Krebs-Ringer) 液 100 μ L を添加した。次に各

濃度の被験物質溶液 50 μ L 添加し、37℃で5分間プレインキュベートした。
さらにフォルスコリン溶液 50 μ L (最終濃度 1 μ mol/L) を添加して 37℃で
15分間インキュベートした。上清を捨て、細胞溶解剤 200 μ L を添加し、細
胞内 cAMP アッセイ用サンプルとした。cAMP アッセイ用サンプルの cAMP
5 P 濃度を cAMP アッセイ用キット BIOTRAK (Amersham Pharmacia
Biotech) を用いて測定した。

(結果および考察)

図2に示すように被験化合物A、B、Cは濃度依存的にcAMP産生を抑制し
た。したがって、被験化合物A、B、CはORL-1受容体アゴニスト活性を有
10 することが明らかになった。一方、被験化合物DはORL-1受容体に対して親
和性を示したにもかかわらず、cAMP産生を抑制しなかった。すなわち、被験
化合物DはORL-1受容体アンタゴニストであることが明らかになった。

実験例3：恒暗条件下でのORL-1受容体アゴニストによる概日リズム位相変
化

15 (実験方法および測定)

実験にはあらかじめ体温および運動量計測用送信器 (TA10TA-F20) の腹腔内
植え込み手術を行ったラットを用いた。一定の回復期間の後、ラットを受信ボー
ドの設置してある防音ボックスに入れ、恒暗条件下で個別飼育した。テレメトリ
ー自動計測システムを用いてラットの体温および運動量を5分毎に自動測定し、
20 測定結果をコンピュータに保存した。最小二乗法により算出した平均体温より高
い場合を黒線で表し、時間を横軸、日数を縦軸にプロットすることにより体温リ
ズムを表示した。10日間以上、一定の周期で安定した体温リズムが記録される
ことを確認した後、3時間毎の種々の時刻 (CT0, CT3, CT6, CT9,
CT12, CT15, CT18, CT21, CT:circadian time、恒暗条件下
25 で体温上昇の開始時刻をCT12とし、1日をCT0~CT24で表す。) にO
RL-1受容体アゴニストを腹腔内投与し、位相変化が起こるか否かを調べた。

(結果および考察)

図 3 に被験化合物 A、B、C を C T 6 に投与した場合の概日リズム位相変化の代表例を示す。被験化合物 A、B、C のいずれも O R L - 1 受容体も C T 6 または C T 9 に投与した場合に著明な位相前進作用を示した。

実験例 4 : O R L - 1 受容体アゴニストによる位相前進に対する O R L - 1 受容

5 体アンタゴニストの拮抗作用

(実験方法および測定)

実験例 3 と同様に恒暗条件下で、ラットに被験化合物 A または B の投与 1 時間前に O R L - 1 受容体アンタゴニスト被験化合物 D を経口投与して、位相変化を調べた。被験化合物 A または B は実験例 3 で最も著明な位相前進が観察された C

10 T 6 の時刻に腹腔内投与した。

(結果および考察)

被験化合物 A および B による位相前進に対する O R L - 1 受容体アンタゴニスト被験化合物 D の作用の検討結果を図 4 に示す。被験化合物 A、B のいずれの O R L - 1 受容体アゴニストによる位相前進も O R L - 1 受容体アンタゴニスト被験化合物 D の前投与によって拮抗された。したがって、被験化合物 A および B による位相前進は O R L - 1 受容体を介する反応であると考えられた。また、被験化合物 D 単独では位相変化が観察されなかったことから、O R L - 1 受容体アンタゴニストは位相変化を示さないことが明らかになった。

15

実験例 5 : 明暗サイクル再同調に対する O R L - 1 受容体アゴニスト作用

20 (実験方法および測定)

ラットを 1 2 時間の明暗サイクル (明期照度 : 1 5 0 lux) で 1 0 日間以上飼育し、体温の安定した日内変動が記録されることを確認した後、明期の開始時刻を 6 時間早めることにより明暗サイクルを 6 時間前進させた。恒暗条件下で求めた位相応答曲線より、O R L - 1 受容体アゴニストが最も位相前進作用を示した投与時刻、すなわち、Z T 6 (Z T : zeitgeber time, 明期の開始時刻を Z T 0 とし、1 日を Z T 0 ~ Z T 2 4 で表す) に被験物質 C を投与し、再同調に及ぼす影響を検討した。

25

(結果および考察)

5 明暗サイクル 6 時間前進後の再同調に対する被験化合物 C の作用の成績を図 5 に示す。溶媒投与群では新しい明暗サイクルに再同調するのに 1 週間以上を要したのに対し、被験化合物 C 投与群では明暗サイクル前進後約 3 日間で新しい明暗サイクルにほぼ再同調した。すなわち、ORL-1 受容体アゴニストは人工的に作製された時差ぼけのモデルにおいて有効性を示した。

産業上の利用可能性

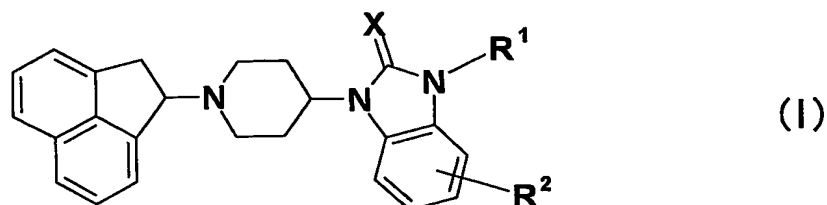
10 上記薬理実験より、ORL-1 受容体アゴニストを含有する薬剤は睡眠障害、例えば時差帯域変化症候群、交代勤務睡眠障害、または睡眠相後退症候群等の概日リズム睡眠障害の予防および／または治療に有用である。

本出願は、日本で出願された特願 2002-93398 号を基礎としており、その内容は本明細書中に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. ORL-1 受容体アゴニストを含有する睡眠障害の予防および／または治療薬。
2. ORL-1 受容体アゴニストの治療上の有効量と製薬上許容しうる添加剤からなる睡眠障害の予防および／または治療薬。
3. 睡眠障害が概日リズム睡眠障害である請求項 1 または 2 に記載の予防および／または治療薬。
4. 概日リズム睡眠障害が時差帯域変化症候群である請求項 3 に記載の予防および／または治療薬。
5. 概日リズム睡眠障害が交代勤務睡眠障害群である請求項 3 に記載の予防および／または治療薬。
6. 概日リズム睡眠障害が睡眠相後退症候群である請求項 3 に記載の予防および／または治療薬。
7. 老人性概日リズム睡眠障害に伴う症状の予防および／または治療に用いる請求項 1 または 2 に記載の予防および／または治療薬。
8. 高照度光療法に用いる請求項 1 または 2 に記載の予防および／または治療薬。
9. ORL-1 受容体アゴニストが、ORL-1 受容体に対して IC_{50} 値 1000 nmol/L 以下の親和性を有し、かつ 1000 nmol/L 以下の濃度で、cAMP 誘導剤による cAMP 上昇を 50% 以上抑制する化合物である請求項 1 または 2 に記載の予防および／または治療薬。

10. 一般式 (I)



(式中、 R^1 は

(1) 水素、

- (2) 低級アルキル、
(3) 低級アルケニル、
(4) $-C(O)-$ 低級アルキル、
(5) $-C(O)O-$ 低級アルキル、
5 (6) $-C(O)-$ フェニル（フェニル基は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、
(7) 低級アルキル-カルボキシル、
(8) 低級アルキル- $C(O)-$ フェニル（フェニル基は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、
10 (9) 低級アルキル- $C(O)O-$ 低級アルキル、
(10) 低級アルケニル- $C(O)O-$ 低級アルキル、
(11) 低級アルキル- $O-$ 低級アルキル、
(12) 低級アルキル- $C(O)NR^3R^4$ 、
15 (13) $-S(O)_2-$ 低級アルキル、
(14) $-S(O)_2-$ フェニル（フェニル基は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、
(15) 低級アルキル- $S-$ 低級アルキル、
(16) 低級アルキル- $S(O)-$ 低級アルキル、
20 (17) 低級アルキル- $S(O)_2-$ 低級アルキル、
(18) 低級アルキル- $S(O)_2NR^3R^4$ 、
(19) フェニル（フェニル基は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、または
(20) ベンジル（フェニル基は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）を示す。
25

R^2 は水素、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノまたはシアノを示す。

R^3 と R^4 は同一または異なって、水素、低級アルキルまたは低級アルケニルを示すか、または R^3 と R^4 は結合して隣接する窒素原子とともに飽和含窒素複素環（該複素環は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）を形成してもよい。

5 XはOまたはSを示す。）

により表される化合物、そのラセミ混合物、またはそれらの対応するエナンチオマー或いはそれらの薬学的に許容しうる塩。

1 1. R^2 が水素であり、かつXがOである請求項10に記載の化合物。

1 2. R^1 が $-C(O)-$ 低級アルキル、低級アルキル $-C(O)NR^3R^4$ (R^3 または R^4 の一方が水素) または低級アルキル $-C(O)NR^3R^4$ (R^3 と R^4 は結合して隣接する窒素原子とともに飽和含窒素複素環（該複素環は低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）を形成する) である請求項10に記載の化合物。

1 3.

15 (RS) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、

(R) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、

20 (S) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、

(R) - 3 - アセチル - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、

(R) - 2 - {3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} - N-メチル

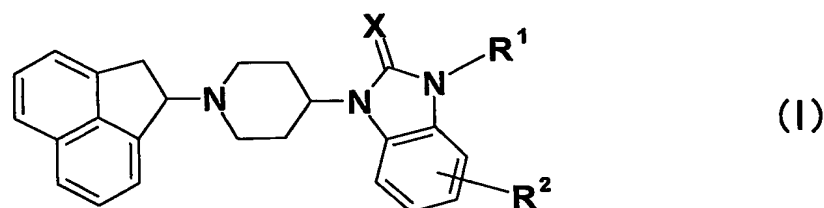
25 アセタミド、および

(R) - 1 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 3 - (2-オキソ-2-ピペラジン-1-イルエチル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-

ベンゾイミダゾール-2-オン

から選択される請求項 10 に記載の化合物。

14. ORL-1 受容体アゴニストが、一般式 (I)

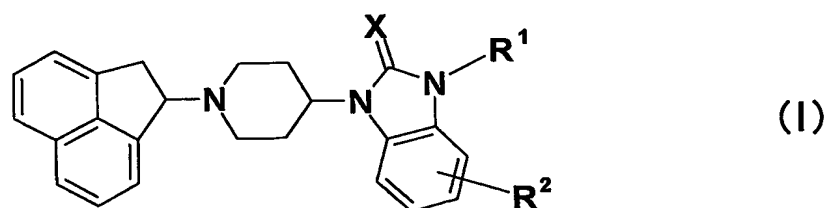


5 (式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物、そのラセミ混合物、またはそれらの対応するエナンチオマー或いはそれらの薬学的に許容しうる塩である請求項 1 または 2 に記載の予防および／または治療薬。

15. 有効量の ORL-1 受容体アゴニストを患者に投与することを含む睡眠障害の予防および／または治療方法。

10 16. ORL-1 受容体アゴニストが、ORL-1 受容体に対して IC_{50} 値 1000 nmol/L 以下の親和性を有し、かつ 1000 nmol/L 以下の濃度で、cAMP 誘導剤による cAMP 上昇を 50% 以上抑制する化合物である請求項 15 に記載の予防および／または治療方法。

17. ORL-1 受容体アゴニストが、一般式 (I)



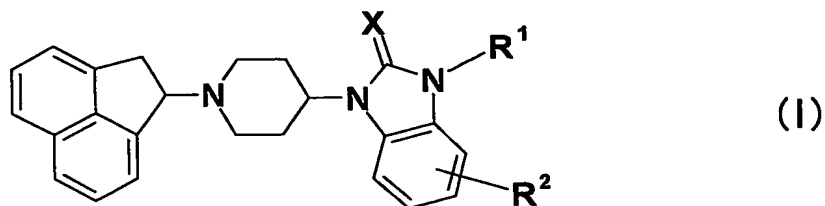
15 (式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物、そのラセミ混合物、またはそれらの対応するエナンチオマー或いはそれらの薬学的に許容しうる塩である請求項 15 に記載の予防および／または治療方法。

18. 睡眠障害の予防および／または治療薬の製造の為の ORL-1 受容体アゴニストの使用。

20

19. ORL-1受容体アゴニストが、ORL-1受容体に対して IC_{50} 値1000nmol/L以下の親和性を有し、かつ1000nmol/L以下の濃度で、cAMP誘導剤によるcAMP上昇を50%以上抑制する化合物である請求項18に記載の使用。

5 20. ORL-1受容体アゴニストが、一般式(I)



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物、そのラセミ混合物、またはそれらの対応するエナンチオマー或いはそれらの薬学的に許容しうる塩である請求項18に記載の使用。

図 1

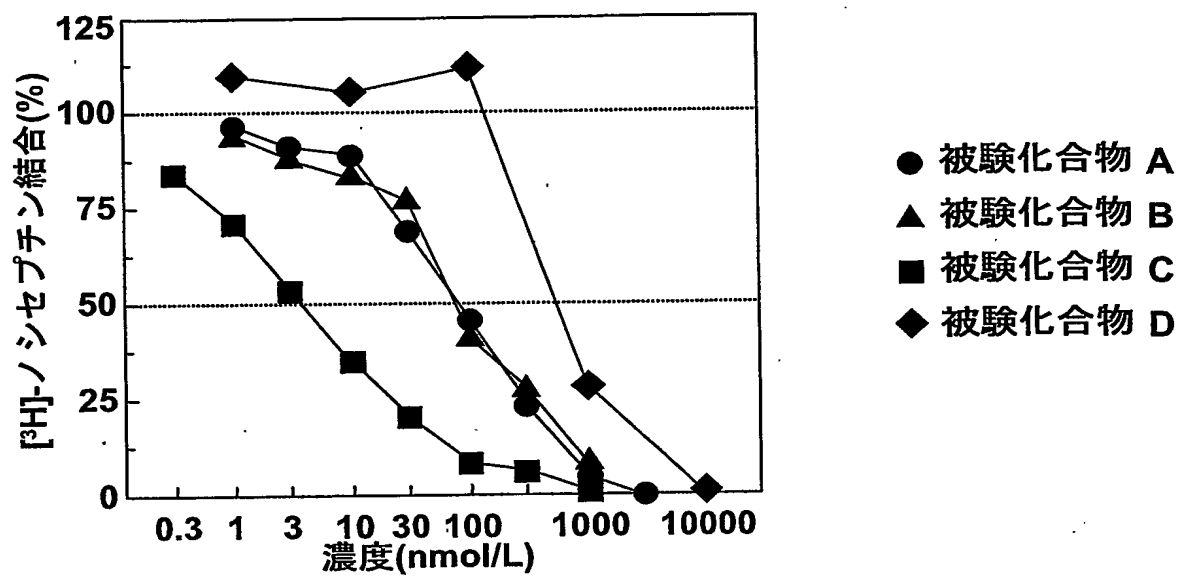


図 2

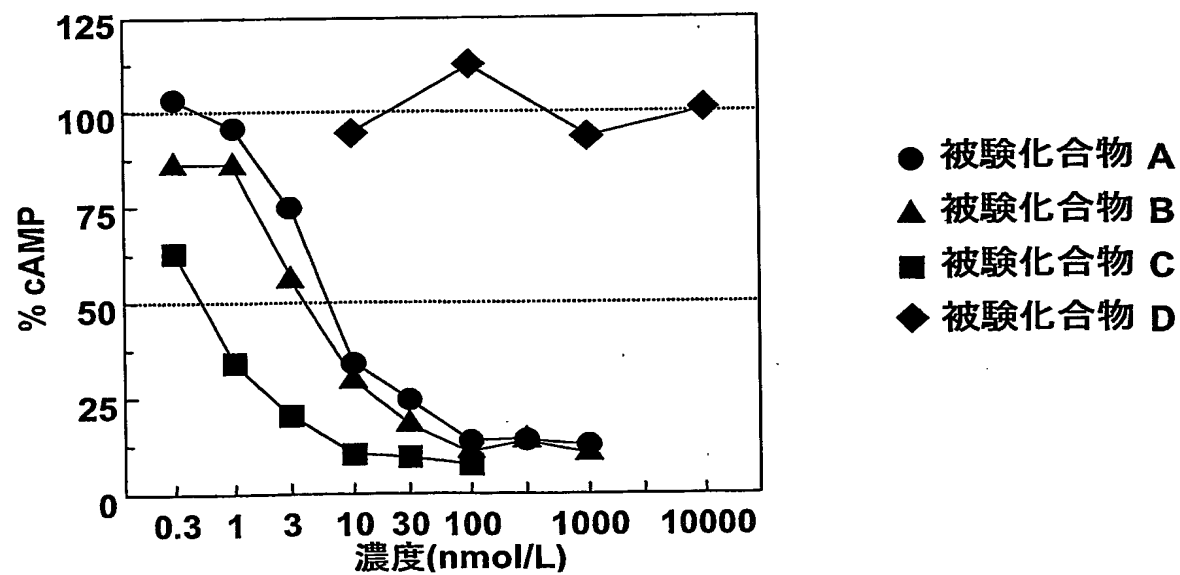
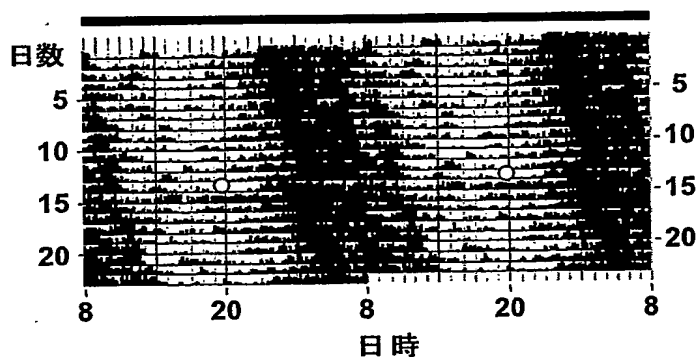
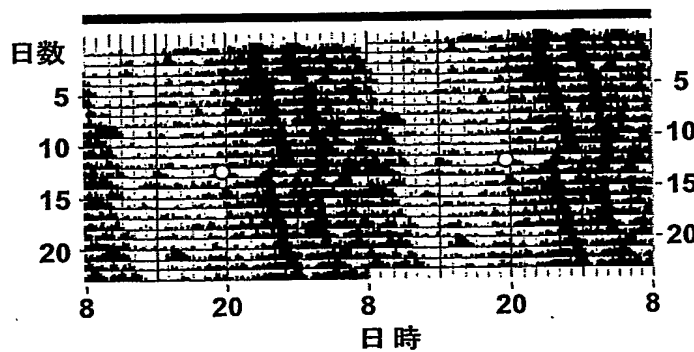


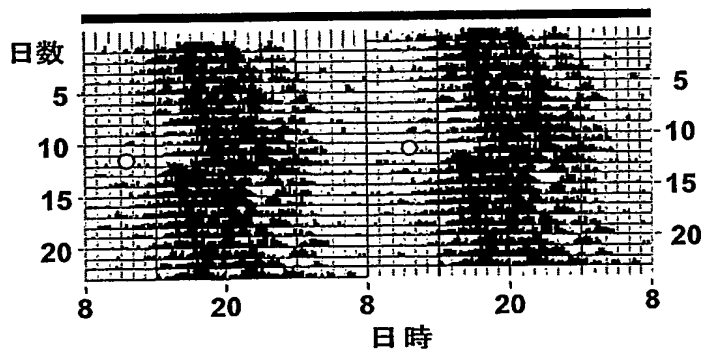
図 3



被験化合物 A
10 mg/kg, i.p. (CT6)

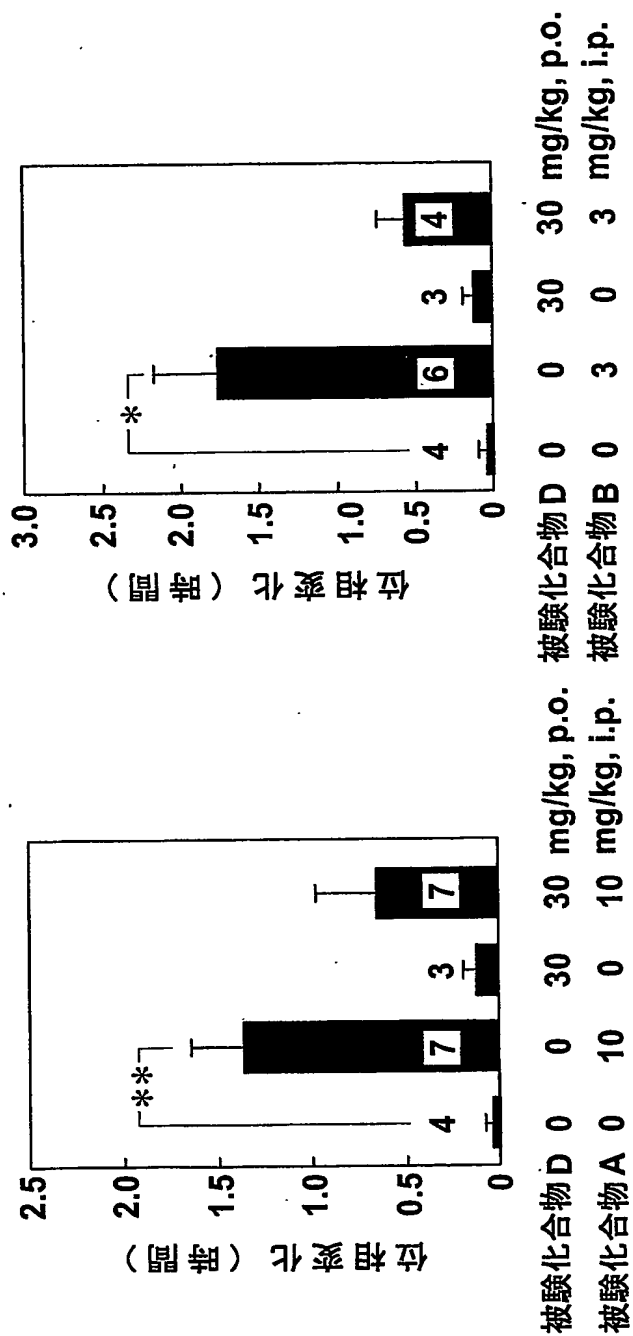


被験化合物 B
3 mg/kg, i.p. (CT6)



被験化合物 C
3 mg/kg, i.p. (CT6)

図4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/JP03/03925

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/454, 31/527, A61P25/20, C07D235/26, 235/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/454, 31/527, A61P25/20, C07D235/26, 235/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), JOIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/08013 A2 (PFIZER PHARMACEUTICALS INC.), 17 February, 2000 (17.02.00), & AU 4385999 A & NO 20010603 A & EP 1102762 A & BR 9912778 A & BG 105301 A & PL 346211 A & HR 20010089 A & JP 2002-522431 A	1-14, 18-20
A	WO 02/10169 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 07 February, 2002 (07.02.02), & AU 8395501 A & US 2002/35110 A1	1-14, 18-20
A	MCATEE Laura et al., "High-Affinity, Non-Peptide Agonists for the ORL1 (Orphanin FQ/Nociceptin) Receptor, CHEMTRACTS-ORGANIC CHEMISTRY, 14(9), pages 513 to 517, (2001)	1-14, 18-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 June, 2003 (11.06.03)

Date of mailing of the international search report
24 June, 2003 (24.06.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15-17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 15 to 17 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17 of the PCT and Rule 39.1 of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Claims 1 to 9 and 18 to 19 relate to a preventive and/or a remedy for sleep disturbance which contain as the active ingredient a compound defined by a desired property "an ORL-1 receptor agonist". Although claims 1 to 9 and 18 to 19 include any compounds having this property, only part of the claimed compounds are disclosed in the meaning as described in PCT Article 5. It is also recognized that these claims are not supported by the disclosure in the description in the meaning as described in PCT Article 6.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of the compounds being "ORL-1 receptor agonists" cannot be specified. Thus, claim 1 also fails to fulfill the requirement of clearness as described in PCT Article 6.

Concerning the relation between the ORL-1 receptor agonist and sleep disturbance, therefore, the search was made on a preventive and/or a remedy containing the compound which is specifically stated in the description and specified in claim 10 as the active ingredient. Complete examination was made on claims 10 to 14 and 20.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K45/00, 31/454, 31/527, A61P25/20, C07D235/26, 235/28			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K45/00, 31/454, 31/527, A61P25/20, C07D235/26, 235/28			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), JOIS			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/08013 A2 (PFIZER PHARMACEUTICALS INC.) 2000.02.17 & AU 4385999 A & NO 20010603 A & EP 1102762 A & BR 9912778 A & BG 105301 A & PL 346211 A & HR 20010089 A & JP 2002-522431 A	1-14, 18-20	
A	WO 02/10169 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2002.02.07 & AU 8395501 A & US 2002/35110 A1	1-14, 18-20	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 11.06.03		国際調査報告の発送日 24.06.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 守安 智	4C 8519
		電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	MCATEE Laura, 他, "High-Affinity, Non-Peptide Agonists for the ORL1 (Orphanin FQ/Nociceptin) Receptor, CHEMTRACTS-ORGANIC CHEMISTRY, 14(9) pp513-517 (2001)	1-14, 18-20

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15-17 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 15-17 は、ヒトの治療方法に係るものであり、PCT 第17条及びPCT 規則39.1の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1-9、18-19は、「ORL-1受容体アンタゴニスト」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする睡眠障害の予防および/または治療剤に関するものである。そして、請求の範囲1-9、18-19は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「ORL-1受容体アンタゴニスト」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、ORL-1受容体アンタゴニストと睡眠障害との関係について、及び、明細書に具体的に記載され、請求の範囲10に特定されている化合物を有効成分とする睡眠障害の予防および/または治療剤について行った。また、請求の範囲10-14、20については、完全な調査を行った。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03925

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/454, 31/527, A61P25/20, C07D235/26, 235/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/454, 31/527, A61P25/20, C07D235/26, 235/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), JOIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/08013 A2 (PFIZER PHARMACEUTICALS INC.), 17 February, 2000 (17.02.00), & AU 4385999 A & NO 20010603 A & EP 1102762 A & BR 9912778 A & BG 105301 A & PL 346211 A & HR 20010089 A & JP 2002-522431 A	1-14, 18-20
A	WO 02/10169 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 07 February, 2002 (07.02.02), & AU 8395501 A & US 2002/35110 A1	1-14, 18-20
A	MCATEE Laura et al., "High-Affinity, Non-Peptide Agonists for the ORL1 (Orphanin FQ/Nociceptin) Receptor, CHEMTRACTS-ORGANIC CHEMISTRY, 14(9), pages 513 to 517, (2001)	1-14, 18-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 June, 2003 (11.06.03)Date of mailing of the international search report
24 June, 2003 (24.06.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer,

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03925

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15-17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 15 to 17 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17 of the PCT and Rule 39.1 of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03925

Claims 1 to 9 and 18 to 19 relate to a preventive and/or a remedy for sleep disturbance which contain as the active ingredient a compound defined by a desired property "an ORL-1 receptor agonist". Although claims 1 to 9 and 18 to 19 include any compounds having this property, only part of the claimed compounds are disclosed in the meaning as described in PCT Article 5. It is also recognized that these claims are not supported by the disclosure in the description in the meaning as described in PCT Article 6.

Although the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of the compounds being "ORL-1 receptor agonists" cannot be specified. Thus, claim 1 also fails to fulfill the requirement of clearness as described in PCT Article 6.

Concerning the relation between the ORL-1 receptor agonist and sleep disturbance, therefore, the search was made on a preventive and/or a remedy containing the compound which is specifically stated in the description and specified in claim 10 as the active ingredient. Complete examination was made on claims 10 to 14 and 20.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.